

VERHALTEN VON BLUTGLUCOSE,
PLASMA-INSULIN, FREIEN FETTSÄUREN UND
KALIUM BEI DUODENALER GLUCOSE- UND
MALTOSEZUFUHR BEIM MINIATURSCHWEIN

AXEL PIETSCH

1973



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554601_0054

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. W. Seitz

Verhalten von Blutglucose, Plasma-Insulin, freien Fettsäuren
und Kalium bei duodenaler Glucose- und Maltosezufuhr beim
Miniaturschwein.

Inaugural-Dissertation

Zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfasst und einer hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Axel Pietsch

aus Painten/Bayern

München 1973

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. N. Zöllner

Mitberichterstatter: Prof. Dr. W. Seitz

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 20.11.1973



Herrn Prof. Dr. N. Zöllner danke ich für die Überlassung des Themas. Herrn Dr. M. Marshall sei für seine wertvollen Hinweise und für seinen stetigen Einsatz gedankt, die zum Entstehen der Arbeit wesentlich beitrugen. Herrn cand. med. R. Hagen danke ich für seine Mitarbeit bei der Durchführung der für die Arbeit notwendigen Operationen.

Meinem Vater als Ärztlichem Leitbild

in großer Dankbarkeit

EINLEITUNG

Nachdem an unserer Klinik intravenöse und orale Glucose-langzeitinfusionen am Menschen und gastrale am Schwein (noch nicht veröffentlicht) durchgeführt worden waren (46,49,53,54,82), lag der Versuch nahe, unter Umgehung des Magens intraduodenal Glucose bzw. Maltose zu infundieren, um das Verhalten von Blutglucose, Insulin, Plasma-Kalium und freien Fettsäuren unter diesen Umständen zu beobachten. Dabei konnten wir auf sog. Miniaturschweine zurückgreifen, deren Stoffwechselfparameter bereits an unserer Klinik untersucht worden waren (51), und mit denen wir eine große operative Erfahrung hatten (48,51). Zudem zeigten sie günstige Haltungsbedingungen und waren ausserordentlich widerstandsfähig.

Schweine haben in ihrem Stoffwechsel sehr viel Ähnlichkeit mit dem des Menschen und gewinnen damit als Versuchstiere eine zunehmende Bedeutung. Diese Ähnlichkeit betrifft vor allem Fettstoffwechsel, Herz- und Kreislaufsystem, Ernährung und Verdauungswege (20, 44, 51, 68, 83).

Der intraduodenale Weg wurde - bei all seiner Problematik - gewählt, um die Pylorusfunktion als unbekannten und unbeflußbaren Faktor (27, 53) sowie etwaige von der Mundhöhle ausgehende nervöse und hormonelle Reflexe im Sinne einer Vorwärtskoppelung auszuschalten (26).

Die Zufuhr von 0,5 g Zucker/kg KG/h wurde gewählt, um die enterale Resorptionskapazität nicht zu überschreiten, nachdem nach unseren Untersuchungen das Optimum zwischen 0,5 g und 1 g/kg/h beim Menschen liegt, was auch mit der Literatur übereinstimmt (49). Eine höhere Zufuhr rate mit hochprozentigen Lösungen würde zum einen unphysiologisch sein, da sie vom

Pylorus niemals in dieser Schnelligkeit und Konzentration an den Darm zur Resorption weitergeleitet würden, zum anderen wäre sehr bald die Grenze der Resorptionskapazität überschritten, und die Resorption würde dann nicht mehr ansteigen. (28, 29, 53).

Neben Sekretin, Pankreozymin und Glukagon stellt vor allem Glucose den entscheidenden Stimulus für die Insulinabgabe dar, worauf bereits Grafe und Meythaler (1927) hinwiesen. Nach Glucosereiz wird ein enormer Anstieg der Insulinaktivität in der Pankreasvene festgestellt (70). Dabei wird Insulin zu ca. 50 % beim Durchgang durch die Leber fixiert (56, 71). Somit kommt der Leber in der Regulation des Glucosestoffwechsels eine entscheidende Bedeutung zu.

Im Gegensatz zu den Membranen der Leberzelle sind die der Muskulatur und des Fettgewebes für Glucose undurchlässig (71). Hier greift nun Insulin ein und ermöglicht den Glucoseeinstrom im Sinne eines Carrier-Transportes (39, 79). Die in die Zelle eingedrungene Glucose wird sofort phosphoryliert und abgebaut oder als Glykogen gespeichert oder, im Fettgewebe, zu Triglyceriden umgewandelt.

Die Aufnahme der Glucose aus dem Darmlumen unterliegt ebenfalls der "facilitated diffusion", der erleichterten Diffusion (14,15,16,17,30,71). Dabei hat nur der obere Dünndarm Bedeutung (31,53,54). Die Resorptionskapazität wurde bereits oben dargestellt.

Grundsätzlich gilt für die Maltose, die 1-4-Verknüpfung von 2 D-Glucosemolekülen, ein ähnlicher Resorptionsmechanismus wie für Glucose. Disaccharide werden erst im

Bürstensaum des Dünndarmepithels durch spezielle Enzyme (Disaccharidasen) in Monosaccharide aufgespalten (3,60,80) und vorwiegend im Jejunum und proximalen Ileum resorbiert (19). Allgemein kann man über die Resorption von Zuckern sagen, daß sie abhängig ist von der Zufuhr-rate, der Osmolarität und dem hydrostatischen Druck im Darmlumen (6,13,27,30,53,77).

Die alte Beobachtung, daß es bei einer oralen Glucosebelastung zu einem höheren Insulinanstieg kommt als bei gleich dosierter intravenöser Glucosebelastung (Zunz und La Barre), wurde bestätigt (1,49,52,57,59,63). Dies wird heute auf die Sekretion verschiedener Wirkstoffe wie Pankreozymin, Sekretin und Glukagon aus dem Magen-Darm-Trakt zurückgeführt.

Die Freisetzung der unveresterten oder freien Fettsäuren, die im Hungerzustand als Energielieferant erhöht sind, werden in vivo in Anwesenheit von Glucose gehemmt, besonders stark aber durch Glucose und Insulin gleichzeitig (9,34,61,66). Dabei spielt die Lipoprotein-Lipase, die durch Heparin ebenso wie durch Insulin aktiviert wird, eine entscheidende Rolle, indem sie die Triglyceride spaltet und die FFS dann im Fettgewebe wieder als Triglyceride einbaut (8,38,62). Zusätzlich inaktiviert Insulin die Triglyceridlipase über eine Hemmung der Adenylcyclase und damit des 3', 5'-cyclischen AMP. Dies erklärt unter anderem die Abnahme der FFS im Blut bei Glucosebelastungen (41,58,78), da durch die Insulinwirkung mehr Glucose in die Fettzelle aufgenommen und zur Wiederveresterung der FFS mit α -Glycerophosphat verwendet werden kann (8,41).

Arbeiten von Söling et al. (72), Mortimore (55) und Ruderman et al. (65) haben die enge Beziehung zwischen Insulin und extra- bzw. intrazellulärem Kaliumgleichgewicht aufgezeigt. Auf diesen Zusammenhang deuten auch die klinischen Beobachtungen beim diabetischen Koma nach Insulingabe hin.

MATERIAL UND METHODIK

Tiermaterial

Als Versuchstier benützten wir das Hanford-Miniaturschwein in einem Alter von 3 - 5 Monaten und einem Gewicht zwischen 30 und 50 kg. Insgesamt waren es 4 Versuchstiere, davon 2 männlich (kastriert). Die geringe Fallzahl erschien uns ausreichend, da möglichst alle Infusionsarten an 1 Tier durchgeführt werden sollten, um so die biologische Schwankungsbreite einzuengen. Dieses Hanford-Miniaturschwein liegt hinsichtlich Körpergröße, Futter- und Haltungskosten weit unter dem Hauschwein bei zum Teil besseren Voraussetzungen als Versuchstier. Ursprünglich speziell für Untersuchungen über die Einwirkung ionisierender Strahlen in den USA gezüchtet, stellte das Batalle-Institut in Richland (USA) im April 1966 4 Miniaturschweine der Arbeitsgruppe Zöllner für Stoffwechseluntersuchungen zur Verfügung. Seitdem werden sie im Institut für Tierhygiene der Universität München (Vorstand Prof. Dr. J. Kalich) gezüchtet. Diese Tiere gewöhnten sich rasch an die mit ihnen umgehenden Menschen, so daß die Ställe gefahrlos und fast ohne Erregungsreaktion der Tiere betreten werden konnten. Dadurch und durch die chronische Implantation von Kathetern zur Blutentnahme konnte man den schwer erfassbaren "Parameter" Stress aus der Untersuchung eliminieren.

Operationen

a) Narkose

Vor den Eingriffen wurden die Tiere ca. 18 Stunden nüchtern gehalten. Alle Narkosen wurden mit einer Kombination aus dem

Hypnotikum und Muskelrelaxans Metomidat (Hypnodil^R, Janssen GmbH, Düsseldorf) und dem Sedativum aus der Butyrophenonreihe Azaperon (Stresnil^R, Jansen GmbH, Düsseldorf) durchgeführt. Von Azaperon wurden 2-4 mg/kg KG intramuskulär injiziert, von Metomidat zur Narkoseeinleitung 10-15 mg/kg KG intraperitoneal. Mit der Einleitungsdosis wurde zunächst ein Vorhofskatheter (siehe unten) gelegt. Über diesen Katheter konnte dann die weitere Narkose je nach Bedarf durch Nachinjektion von 1 bis maximal 3 ml (etwa 2 mg/kg KG) Metomidat in ca. 30 minütigen Abständen gut gesteuert werden (50).

b) Intubation

Ein weiterer Vorteil dieses Anaesthesieverfahrens war die Möglichkeit der Intubation ohne zusätzliche Muskelrelaxierung. Es wurde mit einem von uns entwickelten Spatel die Glottis eingestellt und Nasotrachealtuben von 30 cm Länge und 28-30 Charrière eingeführt (51). Bei Intubation hatten wir keinen einzigen mit der Narkose im Zusammenhang stehenden Todesfall. Um die starke Bronchialsekretion und etwaige vagal induzierte kardiale Rhythmusstörungen auszuschalten, wurde den Tieren Atropin in einer Dosis von 0,02 - 0,05/kg KG i.m. injiziert.

c) Implantation von Vorhofskathetern

Ziel war die streßfreie Injektion bzw. Infusion und Blutentnahme am nicht narkotisierten Tier. Nach Donald et al. kommt es dabei zu keinem signifikanten ACTH-Anstieg (24), was gegen eine bedeutende psychische Belastung spricht. Die Katheter waren aus durchsichtigem Silikon-Kautschuk mit einem Außendurchmesser von 3,5 mm und einem Innendurchmesser von 1,5 mm. Sie wurden mit einer Silikonlösung bestrichen, 60 Minuten auf 160°C trocken erhitzt und nach

Implantation alle ein bis zwei Tage mit physiologischer Kochsalzlösung gespült und mit 3,8%iger Natriumcitratlösung gefüllt. Bei diesem Vorgehen konnten die Vorhofskatheter über 4-8 Wochen offengehalten werden.

Die Vena jugularis ext. (ggf. die Vena jugularis int.) wurde nach Längsschnitt am Vorderrand des M. sternomastoideus etwas unterhalb und lateral des Kehlkopfes, meistens auf der rechten Seite, aufgesucht, vorsichtig freipräpariert, und der Katheter nach distaler Unterbindung des Gefäßes 15-18 cm eingeführt und subcutan zum Nacken verlegt (48). In entsprechender Weise kann ein Cava-caudalis-Katheter über die Vena femoralis, die im Schenkelspalt unter dem M. sartorius aufgesucht wird, 25-40 cm tief eingeführt werden.

d) Implantation von Magen- und Duodenalkathetern

Der Magen wurde nach großem, rechtsseitigen Oberbauchparamedianschnitt vorluxiert und hochgeklappt, so daß die Magenhinterwand zugänglich wurde. Von dort wurde im Antrumbereich in der Mitte zwischen großer und kleiner Krümmung der Magen eröffnet und ein am Ende mit vielen seitlichen Öffnungen versehener Silikon-Kautschuk-Katheter unter Röntgenkontrolle bis in die Mitte des Duodenums und ein zweiter ins Corpus ventriculi geschoben. Nach doppelter, eingestülpter Tabaksbeutelnaht wurden die Katheter noch mit Steppnähten an der Magenwand gesichert, locker im Peritonealraum verlegt und getrennt subcutan bis zur Nackengegend durchgezogen. Durch diese Präparation war es möglich, bei intraduodenaler Infusion gleichzeitig unter Aspiration gastrale Refluxflüssigkeit zu messen.

Alle diese operativen Eingriffe wurden unter sterilen Kautelen durchgeführt.

Diese Katheterpräparationen zeigten innerhalb von 4-6 Wochen keine Komplikationen, auch war die Futteraufnahme der Tiere meist nicht eingeschränkt.

e) Postoperative Versorgung

Eine Versorgung der Operationswunden mit Verbänden, wie wir sie am Anfang durchgeführt hatten, erschien nicht sinnvoll, da es nur selten (in ca. 5% der Fälle) zu schweren Infektionen dieser Wunden kam. Dagegen verwandten wir Antibiotika, um allgemeinen infektiösen Komplikationen vorzubeugen, vor allem solche mit breitem Wirkungsspektrum wie Tetrazykline, Ampicillin bzw. in der letzten Zeit eine Kombination aus NND-Penicillin mit Dihydrostreptomycin (Tardomyocel comp. pro inject.^R; Bayer, Leverkusen). Dieses Kombinationspräparat hat den Vorzug, bei einmaliger intramuskulärer Injektion über mehrere Tage dosisabhängig therapeutische Blutspiegel zu gewährleisten.

Außerdem wurden die Tiere einer Antikoagulantientherapie unterzogen. Zur Einleitung wurden 2 x 5000 E Heparin während der Operation durch den Katheter und 20000 E Depot-Heparin s.c. verabreicht. Ab ersten postoperativen Tag wurden Dicumarolpräparate mit dem Ziel einer Quickwerteeinstellung zwischen 25 und 30% gegeben.

Die Katheterversorgung wurde oben bereits beschrieben.

Versuchsaufbau

Blutabnahmen und Infusionen wurden am wachen Tier durchgeführt. Die Infusionsschläuche wurden dazu über elastische Aufhängungen so zugeführt, daß sich die Tiere in ihren Ställen frei bewegen konnten. Meist blieben die Tiere während der langdauernden Versuche ruhig liegen.

Als Zufuhrtrate wurde 0,5 g/kg KG/h über einen Zeitraum von 225 Min. bestimmt, als Infusionslösungen 10%ige Glucose und 20%ige Maltose (Osmolarität ca 600 mosm/l), 5,25%ige

Glucose und 10%ige Maltose (Osmolarität ca. 300 mosm/l). Dies entsprach bei 50 kg schweren Tieren ca. 2500 ml der 5,25%igen Lösung, bei den höher konzentrierten Lösungen der Hälfte (10%ig) bzw. einem Viertel (20%ig). Entsprechend den oralen Glucosetoleranztests waren alle Versuchstiere durchschnittlich 22 Std. nüchtern. Nach den Versuchen wurde jeweils über den Magenkatheter der Magen abgesaugt, das gewonnene Material gemessen und auf Glucosekonzentration nach der Hexokinasmethode (Boehringer) untersucht. 9 Versuche wurden in der Käfigwaage durchgeführt und das Gewicht zu den Zeiten 0, 105 und 225 Minuten registriert. Über den Vorhofskatheter wurde Blut zu den Zeiten 0, 15, 30, 45 Min. und dann in 30minütigen Abständen bis zum Versuchsende entnommen. Dies wurde immer mit Zusatz von kleinen, allerdings nicht abgewogenen Trockenheparinmengen in den ersten 10 Versuchen, dann mit konstanten Liqueminnmengen in den folgenden sieben Versuchen vorgenommen, da das Blut sonst sehr rasch geronnen wäre.

Die Proben wurden sofort zentrifugiert, eingefroren und später auf Blutglucose, Insulin und Kalium analysiert. Unmittelbar nach dem jeweiligen Versuch wurden die FFS nach Dole (modifiziert von Trout und Mitarb.) bestimmt.

Bestimmungsmethoden

a) Glucose im Blut

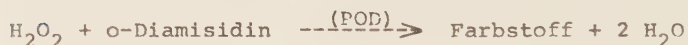
Glucose wurde enzymatisch mit der Glucoseoxydasemethode unter Verwendung der Biochemica-Test-Kombination 15983 TBAD (Boehringer, Mannheim) bestimmt (75).

Das glucosespezifische Enzym Glucose-Oxydase (GOD) katalysiert die Oxydation der Glucose zu Gluconolacton, das mit Wasser

unter Freisetzung von Wasserstoffperoxyd in Gluconsäure übergeht.



Dieses Wasserstoffperoxyd reduziert mittels Peroxydase (POD) das o-Diamisidin zu einem blauen Farbstoff.



Die Farbtintensität der Lösung ist proportional der Glucosekonzentration und kann photometrisch bei 436 nm erfaßt werden.

b) Glucose im Magenlumen

Diese Glucose wurde enzymatisch nach der Hexokinase-Methode unter Verwendung der Biochemica-Test-Kombination 15931 TGAB (Boehringer, Mannheim) bestimmt (46).

Die Glucose wird durch das Enzym Hexokinase (HK) und dem Co-Enzym ATP in Glucose-6-Phosphat übergeführt.



Glucose-6-Phosphat wird nun mittels des Enzyms Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase (GPD) und NADP als Co-Enzym zu 6-Phosphogluconat.



Dabei entsteht $\text{NADPH} + \text{H}^+$, das im UV-Bereich bei 340 nm photometrisch erfaßt wird.

c) Insulinbestimmung

Diese Methode beruht auf dem Prinzip der Isotopenverdünnung nach Berson und Yalow (4,5). Dabei wird Insulin durch radioaktives Jod (^{131}Jod oder ^{125}Jod) markiert - das Jod lagert sich bevorzugt an die Thyrosinreste, aber auch an die Phenylalaninreste des Insulins an -, mit einer bestimmten Menge von Insulinantikörpern versetzt und dieser Komplex aus markiertem Insulin und Insulinantikörpern anschließend mit nicht markiertem insulinhaltigen Plasma inkubiert. Das markierte Insulin wird dadurch aus seiner Antikörperbindung nach dem Massenwirkungsgesetz kompetitiv verdrängt (11,25,41). Die Menge des aus dem Antikörperkomplex verdrängten markierten Insulins ist ein Maß für das zugesetzte nichtmarkierte Insulin. Nun muß man noch den Insulinantikörper mit Hilfe von Papierelektrophorese oder Ionenaustauscher von freiem Insulin trennen.

Nach einer neueren Methode (1963, Hales and Randle, 35,36) wird durch einen zweiten unspezifisch-präzipitierenden Antikörper gegen Globulin der Insulin-Insulinantikörper-Komplex ausgefällt und anschließend der abfiltrierte Niederschlag im Szintillationszähler über die Zählraten bestimmt. Dabei sind die Zählraten der Insulintestmenge reziprok, da bei hohen Testinsulinspiegeln sich wenig ^{125}Jod -markiertes Insulin mit dem Antikörper verbindet und umgekehrt.

Wir bestimmten das IRI aus dem entsprechenden Plasma mit dem Insulin-Kid des Radiochemical Centre, Amersham, welcher auf der letztgenannten Methode basiert.

Arbeitsgang:

1. Der Inhalt eines Fläschchens Insulinantikörper wird durch Zugabe von 8 ml entionisiertem Wasser gelöst (ausreichend für ca. 80 Proben). Dabei sind ausreichend

viele Proben für die Nullwerte, die Standardwerte, die unbekannten Proben und für die Waschproben zu berücksichtigen.

2. Zu 0,1 ml dieser Insulinantikörperlösung werden 0,1 ml des zu bestimmenden Serums pipettiert. Die Proben werden mit einer Schüttelapparatur gemixt und bei 2° - 4°C kühlgestellt.
3. Nach mindestens 6 Std. werden jeweils 0,1 ml des radioaktiv markierten Insulins hinzugegeben. Nach abermaligem Schütteln werden die Proben mindestens 18 Std. in den Kühlschrank gestellt.
4. Mittels Vakuumfiltration durch haemaccelgetränkte (eigene Modifikation) Mikromembranfilter werden die Insulindoppelantikörper-Insulinkomplexe von dem nicht präzipitierten Insulin getrennt.
5. Durch Zugabe von geeigneter Szintillatorflüssigkeit werden die auf den Filtern befindlichen radioaktiv markierten Komplexe zählbar gemacht und deren Konzentration an Hand der mitbestimmten Standardwerte und der daraus resultierenden Standardkurve bestimmt.

Freie Fettsäuren

Sie wurden mit der Titrationsmethode nach Dole, modifiziert von Trout und Mitarbeitern, bestimmt (76,81).

Die Fraktion der freien Fettsäuren wird durch geeignete Lösungsmittel aus dem Plasma extrahiert. Die Acidität dieses Plasmaextraktes wird durch Titration mit einer Base am Farbumschlag eines Indikators (Nilblau) gemessen. Dabei muß beachtet werden, daß andere saure Lipide und auch nicht lipide Protonendonatoren in diesem Extrakt auftreten. Außerdem wird der Farbumschlag nur subjektiv erfasst und somit das Ergebnis verfälscht.

Kalium

Es wurde im Plasma flammenphotometrisch bestimmt (22).

Die beim Verdampfen der Metalle in der Flamme entstehende Intensität der Emission wird bei der entsprechenden Wellenlänge gemessen und die Konzentration in Vergleich mit Eichlösungen gesetzt.

Hämatokrit

Dieser Wert wurde volumetrisch in Hämatokritmikrokapillaren mit der Hämatokrit-Zentrifuge bestimmt.

Statistische Berechnungen

Soweit dies bei der geringen Fallzahl möglich war, wurde die statistische Auswertung nach folgenden Formeln vorgenommen:

a) Definitionen:

n = Fallzahl

$$\bar{x} = \frac{x_1 + x_2 + \dots + x_n}{n} \quad \text{Mittelwert}$$

$$s_x = \sqrt{\frac{\sum (\bar{x} - x)^2}{n - 1}} \quad \text{Standardabweichung des Einzelwertes } x$$

s_x^2 = Streuung (Varianz) des Einzelwertes x

$$s_{\bar{x}} = \frac{s_x}{\sqrt{n}} \quad \text{Standardabweichung des Mittelwertes } \bar{x}$$

$$VK = \frac{s_x}{\bar{x}} \times 100 \quad \text{Variationskoeffizient}$$

b) Prüfung auf Nichtnormalität:
mit dem Kolmogoroff-Smirnow-Test

c) Signifikanzberechnungen:
Vergleich der Varianzen:
mit der F-Verteilung nach Fischer:

$$F = \frac{s_{x1}^2}{s_{x2}^2}$$

Vergleich der Mittelwerte:
mit dem t-Test nach Student:
bei signifikant verschiedenen Varianzen:

$$t = \frac{\bar{x} - x}{\sqrt{\frac{s_{x1}^2}{n_1} - \frac{s_{x2}^2}{n_2}}}$$

bei nicht signifikant verschiedenen Varianzen:

$$t = \frac{\bar{x} - x}{\sqrt{\frac{s_{x1}^2 + s_{x2}^2}{n_1 + n_2 - 2} \times \left(\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2} \right)}}$$

Signifikanzzahlen:

für den einseitigen Test: $\alpha = 0,01$ bzw. $0,05$

für den Test auf Nichtnormalität: $\alpha = 0,2$

Die 2 P (bzw. P)-Werte wurden in den "Wissenschaftlichen Tabellen", Documenta Geigy (Basel) (32), abgelesen.

ERGEBNISSE

Hämatokrit

Obwohl an den einzelnen Tieren mehrere Versuche mit jeweils ca. 100 ml Blutentnahme durchgeführt und etwa bis zu 2500 ml Flüssigkeit innerhalb von 225 Minuten zugeführt wurden, ergaben sich keine signifikanten Verschiebungen zwischen korpuskulärer und plasmatischer Phase im Blut. So bewegten sich die Hämatokritwerte zu den Zeitpunkten 0, 15, 135, 225 und 285 Minuten im "Normalbereich" ($34,1 \pm 2,9$ Vol%), wobei sich im Verlauf der Einzelversuche eine abfallende Tendenz andeutete (Tab. IV).

Gewicht

Die in der Käfig-Waage durchgeführten Gewichtskontrollen zeigten, daß die große Flüssigkeitsmenge, welche bei 5,25%iger Glucose infundiert wurde, nicht adäquat ausgeschieden werden konnte. Die Gewichtszunahme während 225 Minuten lag im Mittel bei 0,7 kg. Bei den 10%igen und 20%igen Lösungen konnten nur unwesentliche Gewichtsveränderungen festgestellt werden (Tab. III).

Magen

Die Messungen des Mageninhaltes vor und unmittelbar nach Ende des Versuches, wiesen, neben der Röntgenkontrolle (Abb. 9) darauf hin, daß der Duodenalkatheter tatsächlich im Duodenum lag und daß keine oder nur unwesentliche Mengen von Glucose bzw. Maltose durch den Dünndarm nicht resorbiert wurden. Dabei wurden bei 10 Versuchen nach Versuchsende 1 ml und weniger aus dem Magen entnommen, bei 6 Versuchen nach Versuchsende 20 bis 30 ml mit einem

Glucosegehalt von ca. 80 mg/100 ml und bei nur einem Versuch 170 ml Flüssigkeit mit einer sehr hohen Glucosekonzentration. Selbst diese Menge entsprach nur 6% der infundierten Flüssigkeit.

Zusammenfassend kann man also eine wesentliche Verfälschung unserer Untersuchungen durch Reflux in den Magen ausschließen.

Blutglucose

Im Verlaufe der 5,25%igen Glucoseinfusion zeigten sich praktisch gleichbleibende Blutzuckerwerte (Abb. 1,5).

Die Infusion der 10%igen Glucoselösung führte im Mittel zu einem anfänglich statistisch nicht gesicherten Anstieg bis zum 45 Min.-Zeitpunkt, zu einem anschließenden Zurückfallen auf den Ausgangswert und einem erneuten, vom Zeitpunkt 0 Min. signifikant ($p < 0,005$) erhöhten Blutzuckerspiegel zum 165 Min.-Zeitpunkt. In den nächsten 120 Minuten sanken die Werte wieder kontinuierlich ab, um 1 Std. nach Versuchsende den Ausgangswert zu erreichen (Abb. 2,5). Andeutungsweise zeigten sich die Blutglucosemaxima bei den Maltoseversuchen etwas später als bei den Glucoseinfusionen. So hatten bei der 20%igen Maltosezufuhr die Glucosewerte zu den Zeiten 45 und 195 Min. einen leichten, statistisch aber nicht verifizierbaren Anstieg. Ansonsten bewegten sich die Blutzuckerkonzentrationen um den Ausgangswert (Abb. 4,5).

Ähnliche Verhältnisse ergaben sich bei der 10%igen Maltoseinfusion, wobei der 225 Min.-Wert mit $p < 0,04$ schwach signifikant gegenüber dem Ausgangswert erhöht war (Abb. 3,5).

Insulin

Vorbemerkung:

Bei den Insulin-(IRI)-Werten müssen 2 Gruppen unterschieden werden, welche durch Trocken-Heparin- bzw. durch Liquemin-zusätze im Blut bedingt waren. Insulin wurde aus Plasma bestimmt, das zunächst durch Abzentrifugieren des mit Trocken-Heparin versetzten Blutes gewonnen wurde. Diese Heparinzu-

sätze wurden nicht ausgewogen und es resultierten auffallend hohe und zum Teil extrem schwankende IRI-Werte, welche allerdings in ihrer Relation zueinander und bei Mehrfachbestimmung der Einzelwerte reproduzierbar waren. Vergleiche mit der Literatur waren durch das Fehlen von Daten an Miniaturschweinen erschwert. Neuere Untersuchungen und Befunde aus der Literatur (37, 47) veranlaßten uns, in den folgenden Versuchen anstatt Trocken-Heparin kleine und möglichst konstante Mengen von Liquemin^R zu verwenden. Die Möglichkeit, IRI aus dem Serum zu bestimmen, wurde wegen der schnellen Gerinnung des Schweineblutes und der ausgesprochen geringen Ausbeute an Serum verworfen. Vergleichende, von uns durchgeführte Untersuchungen aus Serum und Plasma mit verschiedenen Liqueminzusätzen (n = 6) ergaben folgende Ergebnisse:

Serum:	0,6 ml Liquemin ^R	1,2 ml Liquemin ^R auf
	auf 4,4 ml Plasma:	3,8 ml Plasma:
12,0 μ U/ml	17,72 μ U/ml	19,5 μ U/ml

Dabei liegen beide Plasmakollektive signifikant höher als die im Serum bestimmten Insulinwerte ($p < 0,0005$ und $< 0,005$). Bei den weiteren Untersuchungen setzten wir ca. 125 E Heparin (Liquemin^R) auf 5 ml Blut zu und erhielten damit bei den Miniaturschweinen deutlich geringere Insulinausgangswerte als mit Trocken-Heparin:

Ausgangswerte aus Plasma von 2 verschiedenen Normalkollektiven:

Blut mit Trocken-Heparin in μ U/ml:

282 ± 167 mit $s_{\bar{x}} = 53$ und VK = 59

Blut mit Liquemin^R in μ U/ml:

$44,6 \pm 13$ mit $s_{\bar{x}} = 5$ und VK = 30

Dabei sind die letztgenannten Werte mit solchen, kürzlich von

Romsos und Mitarbeitern veröffentlichten Ergebnissen am Hausschwein, vergleichbar (64).

Da, wie bereits oben angeführt, in den ersten Versuchen Insulin noch aus Trocken-Heparin-Plasma bestimmt wurde, sind die IRI-Werte bei der 5,25%igen Glucoseinfusion etwa um den Faktor 6 höher (Abb. 6) als die Werte bei den folgenden Versuchen.

Bei beiden Glucoseinfusionsraten fällt nach einem kleinen initialen Peak eine leichte Abnahme der mittleren Insulinwerte in den ersten 45 Min. auf. Diesem Abfall folgt bei der 5,25%igen Glucoseinfusion ein kontinuierlicher Anstieg, welcher nach 225 Min. schließlich mit 150% des Ausgangswertes ein Maximum erreicht (Abb. 1,6).

Bei der 10%igen Glucoseinfusion ist die IRI-Abnahme von einem raschen Anstieg bis zum 45 Min.-Zeitpunkt und einem anschließenden langsamen Abfall zum Ausgangswert gekennzeichnet (Abb. 2,6).

Bei den Infusionen mit 10%iger und 20%iger Maltose, bei welchen dieser initiale Abfall fehlte, fällt ein kleiner Insulinpeak zum 15 Min.-Zeitpunkt bei ansonsten gleichbleibenden Insulinwerten auf (Abb. 3,4,6).

Freie Fettsäuren

Bei der Infusion mit 10%iger Glucose fehlt der bei 5,25%iger Glucose, 10%iger und 20%iger Maltoseinfusion beobachtete rel. steile initiale Abfall der FFS im Plasma. Besonders ausgeprägt ist dieses Verhalten bei 20%iger Maltose- und 5,25%iger Glucosezufuhr. Nach 45 Min. Versuchsdauer sinken die FFS in allen Versuchen nur mehr entweder leicht ab oder bleiben auf gleichem Niveau. Nach Versuchsende (nach 225 Min.) kann bei allen Versuchen ein Wiederanstieg der FFS registriert werden (Abb. 7).

Kalium

Der Kaliumspiegel im Plasma sinkt bei beiden Glucoseinfusionsraten in den ersten 45 Min. hochsignifikant ab, während nach Maltoseinfundierung der Abfall des Kaliums geringer und statistisch nicht absicherbar ist. Bei den Glucoseinfusionen steigen nach 45 Min. die Kaliumwerte bis zum 135 Min.-Zeitpunkt wieder an, um dann kontinuierlich bis zum Versuchsende wieder abzufallen (Abb. 8).

Bei den Maltoseinfusionen stellt man einen kontinuierlichen Abfall bis zum 225 Min.-Zeitpunkt fest. Nach Beendigung der Infusion steigt bei allen, mit Ausnahme der 10%igen Glucoseinfusion, der Kaliumspiegel wieder etwas an (Abb. 8).

DISKUSSION

Kritische Punkte der geschilderten Versuchsanordnung waren:

- a) ein zwar geringer, aber unkontrollierbarer gastraler Reflux
- b) die Unnatürlichkeit derartig langer enteraler Belastungen mit einem Mono- bzw. Disaccharid
- c) der stark traumatisierende Eingriff, um die Duodenal- und Magendauerkatheter zu implantieren.

Unsere Ergebnisse bezüglich der Blutglucose- und Insulinspiegel werden dahingehend interpretiert:

Auf Grund der den Versuchen vorangehenden ca. 22-stündigen Nahrungskarenz kann man eine beträchtliche Glykogenverarmung der Leber annehmen (71). Da sowohl die Mesenterialvenen als auch die Pankreasvene in die Pfortader münden, wird der Großteil der resorbierten Glucose unter Vermittlung von Insulin zur Glykogensynthese verwendet, wobei Insulin schon unter physiologischen Bedingungen zu etwa 50% in der Leber gebunden wird (56, 71). Zum zweiten wird die Glucose über die Bildung von α -Glycerophosphat zur gesteigerten Re-Veresterung der FFS in der Leber verwendet (8, 34, 41, 66). Für diesen Befund spricht auch der Abfall der FFS, den man bei allen Infusionsarten beobachten kann.

Der mehr oder weniger starke (in einem Fall signifikante) Anstieg der Glucosewerte nach ca. 2 Std. Versuchsdauer, wobei der Anstieg bei Maltoseinfusion etwas später eintrat, und die zu diesem Zeitpunkt rel. niedrigen FFS-Werte sprechen für das nun eingetretene Gleichgewicht zwischen Glucoseverwertung und Blutglucosespiegel bzw. Glucosezufuhr in der Pfortader.

Insgesamt fanden wir trotz unterschiedlicher Osmolaritäten und Konzentrationen von Glucose und Maltose ein ähnliches Blutzuckerverhalten, was mit den Befunden zahlreicher Autoren übereinstimmt (7, 12, 28, 49, 52, 73, 74), ebenfalls keine wesentlich erhöhten Blutzuckerspiegel, wie sie auch schon bei oralen Belastungen gefunden wurden (49).

Subjektive Symptome eines Dumping-Frühsyndroms, dessen Auslösung heute durch eine zu schnelle Füllung des proximalen Dünndarms mit hyperosmolaren Ingesta interpretiert wird (21, 43), konnten nicht ausreichend sicher eruiert werden. Doch fiel bei den Tieren eine vermehrte motorische Unruhe, Zittern sowie Stuhlabgang bei Infusion mit hyperosmolarer Lösung (10%ige Glucose, 20%ige Maltose: jeweils 600 mOsm/l) auf.

Der Abfall der FFS ist, wie oben angedeutet und in zahlreichen Publikationen diskutiert (7, 12, 18, 23, 29, 33, 42, 52, 73), Ausdruck einer gesteigerten Re-Veresterung und einer herabgesetzten Lipolyse. Der Wiederanstieg nach Versuchsende erinnert an Ergebnisse nach intravenösen und oralen Glucosetoleranztests (2, 10, 67, 69).

Die Ursache des signifikant abfallenden Kaliums im Plasma unter Glucoseinfusion spricht bei relativ geringer Insulinspiegelveränderung für einen hauptsächlichen Einfluß der Glucose auf die intra- und extrazelluläre Verteilung dieses Kations. Wie in der Literatur angeführt (71), deutet dieser Befund, wie oben bereits postuliert, auf eine vermehrte Glykogenneosynthese hin.

ZUSAMMENFASSUNG

1. Es wurden 17 intraduodenale Langzeitinfusionen, davon 7 mit Maltose und 10 mit Glucose in jeweils zwei verschiedenen Konzentrationen, an vier ca. 40 kg schweren Hanford-Miniaturschweinen durchgeführt.
2. Die ausgeprägteste Veränderung zeigte das Verhalten des Plasma-Kaliums, das während Glucoseinfusion signifikant, während Maltoseinfusion deutlich abfiel.
3. Das Verhalten der FFS war bei allen 4 Infusionsarten annähernd gleich. Es war gekennzeichnet durch einen Abfall in den ersten 2 bis 3 Stunden und einen Wiederanstieg nach Versuchsende.
4. Nur bei der 10%igen Glucoseinfusion konnten signifikante Veränderungen im Blutzuckerspiegel festgestellt werden. Die ansonsten statistisch nicht sicheren Veränderungen im Insulin- und Glucosespiegel wurden diskutiert.

Insgesamt wurde die Eignung des Miniaturschweines für spezielle Stoffwechseluntersuchungen bestätigt.

Tabelle I

Versuchseinteilung

Infusionslösung	Zufuhr rate.	Anzahl der Versuche
5,25%ige Glucose	0,5g/kg KG/h	4
10%ige Glucose	"	6
10%ige Maltose	"	5
20%ige Maltose	"	2

Tabelle II

Aufteilung der verschiedenen Schweine auf die Infusionslösung

	5,25% Gluc.	10% Gluc.	10% Malt.	20% Malt.
Tier	1, 2, 3, 4	1, 2, 3, 4	2, 3, 4	3, 4

Tabelle III

Gewichtsveränderung während der verschiedenen Infusionsraten

min	5,25% Gluc.		10% Gluc.		10% Malt.		20% Malt.	
	a)	b)	a)	b)	a)	b)	a)	b)
0	41,5kg	33,7kg	40,7kg	32,6kg	41,2kg	42,0kg	41,9kg	32,5kg
105	42,4 "	34,0 "	40,6 "	32,7 "	41,3 "	42,3 "	41,9 "	32,5 "
225	42,3 "	34,3 "	40,9 "	32,6 "	41,4 "	42,4 "	41,9 "	32,5 "

Tabelle IV

Hämatokritwerte von 12 Versuchen in Vol%

min	Tier 1			Tier 2			Tier 3			Tier 4		
0	29	31	29	31	32	28	30	30	30	31	32	35
105	28	26	26	28	30	24	30	29	28	27	29	29
225	28	27	23	26	31	26	26	28	32	25	30	
285		25		33			25			26	31	30
Gluc.	10%	10%	5%	10%	5%		5%			10%	5%	
Malt.				10%			10%	20%		10%		

Tabelle V

Werte bei 5,25%iger Glucose-Infusionslösung

Tier	1	2	3	4
	Blutglucose (mg/100 ml)			
min				
0	104	119	113	92
15	147	120	117	101
30	148	116	110	93
45	138	123	121	112
75	152	116	118	103
105	143	120	108	62
135	137	108	158	109
165	139	120	132	103
195	143	116	88	76
225	145	120	129	110
285	156	123	81	94

	Insulin (μ E/ml)			
0	468	159	335	64
15	395	170	300	56
30	191			52
45	402	206	152	56
105	63	228	554	50
165	390	230	336	64
225	450	312	680	58
285	467	270	700	52

	FFS (mval/l)		
0		0,169	0,221
15		0,163	0,182
45		0,169	0,104
135		0,137	0,104
225		0,143	0,117
285		0,163	0,176

	Kalium (mval/l)			
0	4,4	2,53	3,80	3,80
45	3,71	2,64	3,50	3,30
135	3,94	2,55	3,30	3,80
225	3,35	2,70	3,40	3,30
285		2,79	3,80	3,50

Tabelle VI

Werte bei 10%iger Glucose-Infusionslösung

Tier	1	1	2	2	3	4
Blutglucose (mg/100 ml)						
min						
0	87	117	109	108	83	92
15	116	119	118	106	85	83
30	124	113	132	106	97	95
45	121	114	149	120	117	119
75	97	105	108	113	79	90
105	117	126	107	113	84	82
135	344	107	99	100	123	113
165	265	110	108	124	93	84
195	125	141	129	126	134	127
225	109	111	119	105	123	
285	99			101	87	84

Insulin (μ E/ml)						
0	347	401	93	134	30	41
15	419	419	54	98	36	41
30	425	440	37	72	42	61
45	303	303	114	270	44	136
105	137	176	66	253	34	43
165	153	228	96	133	36	46
225	442	301	50	166	50	35
285		340			35	39

FFS (mval/l)						
0					0,262	0,366
15					0,295	0,390
45					0,236	0,378
135					0,236	0,348
225					0,184	0,366
285					0,184	0,396

Kalium (mval/l)						
0	4,40	3,99	4,22	3,44	3,60	3,65
45	4,05	3,20	3,73	3,21	3,45	3,10
135	4,55	4,19	3,60	3,19	3,40	3,40
225	3,85	3,98	3,80	3,20	3,45	3,30
285					3,00	3,55

Tabelle VII

Werte bei 10%iger Maltose-Infusionslösung

Tier	2	2	3	3	4
Blutglucose (mg/100 ml)					
min					
0	111	96	104	96	83
15	103	104	100	96	95
30	112	131	101	91	105
45	106	127	92	97	76
75	108	104	112	102	104
105	118	126	109	105	60
135	118	120	74	97	49
165	130	176	124	84	68
195	97	122	114	103	96
225	180	128	96	118	111
285	104	90	88	89	

Insulin (µE/ml)					
0	184	535	106	38	62
15	526	474	380	41	93
30				30	73
45	642	580	500	44	51
105	728	800	970	40	48
165	824	826	430	28	44
225	920	884	550	41	48
285	856	900	390	24	50

FFS (mval/l)					
0			0,146	0,173	0,278
15			0,127	0,170	0,278
45			0,139	0,179	0,136
135			0,101	0,155	0,124
225			0,165	0,149	0,161
285			0,190	0,143	

Kalium (mval/l)					
0	4,41	4,00	3,80	3,70	4,10
45	4,19	4,00	3,70	3,60	3,40
135	3,86	4,20	3,60	3,50	3,30
225	3,66	3,80	3,70	3,20	3,45
285	3,86	3,96	3,60	3,60	3,40

Tabelle VIII

Werte bei 20%iger Maltose-Infusionslösung

Tier	3	4
	Blutglucose (mg/100 ml)	

min

0	92	97
15	99	105
30	81	100
45	104	138
75	97	118
105	96	121
135	105	83
165	103	131
195	130	130
225	62	141
285	110	102

Insulin (pE/ml)

0	35	42
15	40	68
30		36
45	42	47
105	30	39
165	31	48
225	35	64
285	36	37

FFS (mval/l)

0	0,228	0,410
15	0,222	0,360
45	0,196	0,225
135	0,216	0,320
225	0,216	0,212
285	0,203	0,302

Kalium (mval/l)

0	3,65	3,70
45	3,60	3,40
135	3,30	3,50
225	3,50	3,25
285	3,70	3,30

Abb. 1 Verheiten von Plutglucose (GC), Plasmeinsulin (IPI) und freien Fettsäuren (FFS) während duodenaler Zufuhr von 5,25%iger Glucose (0,5 g/kg/h)

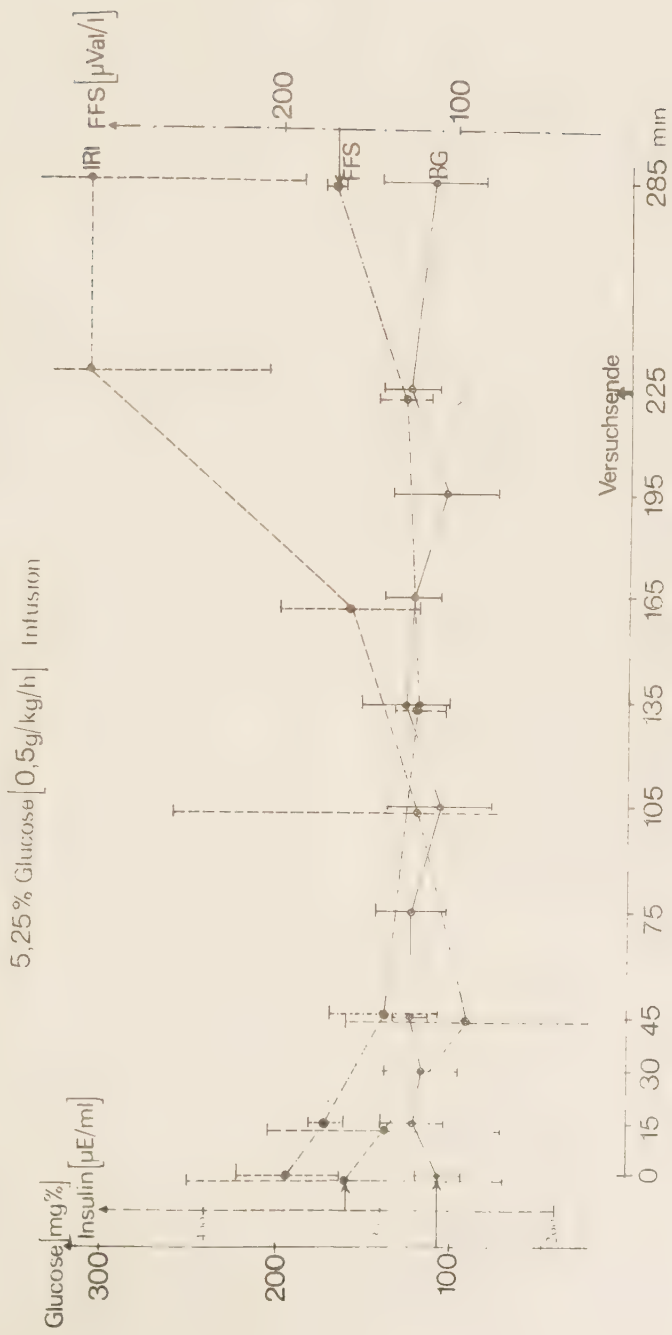
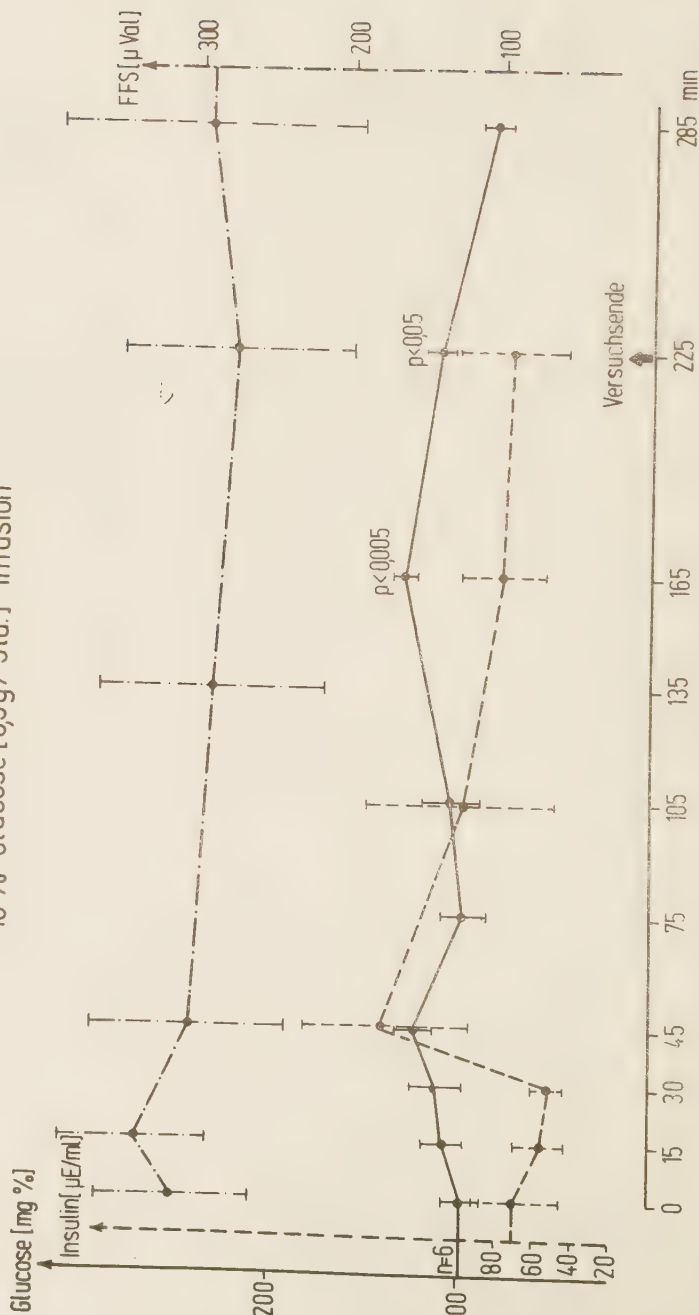


Abb. 2 Verhalten von Blutglucose, Plasmainsulin und freien Fettsäuren während duodenaler Zufuhr von 10%iger Glucose (6,5 g/kg/h)

10% Glucose [0,5g/Std.] - Infusion



10 % Maltose - Infusion

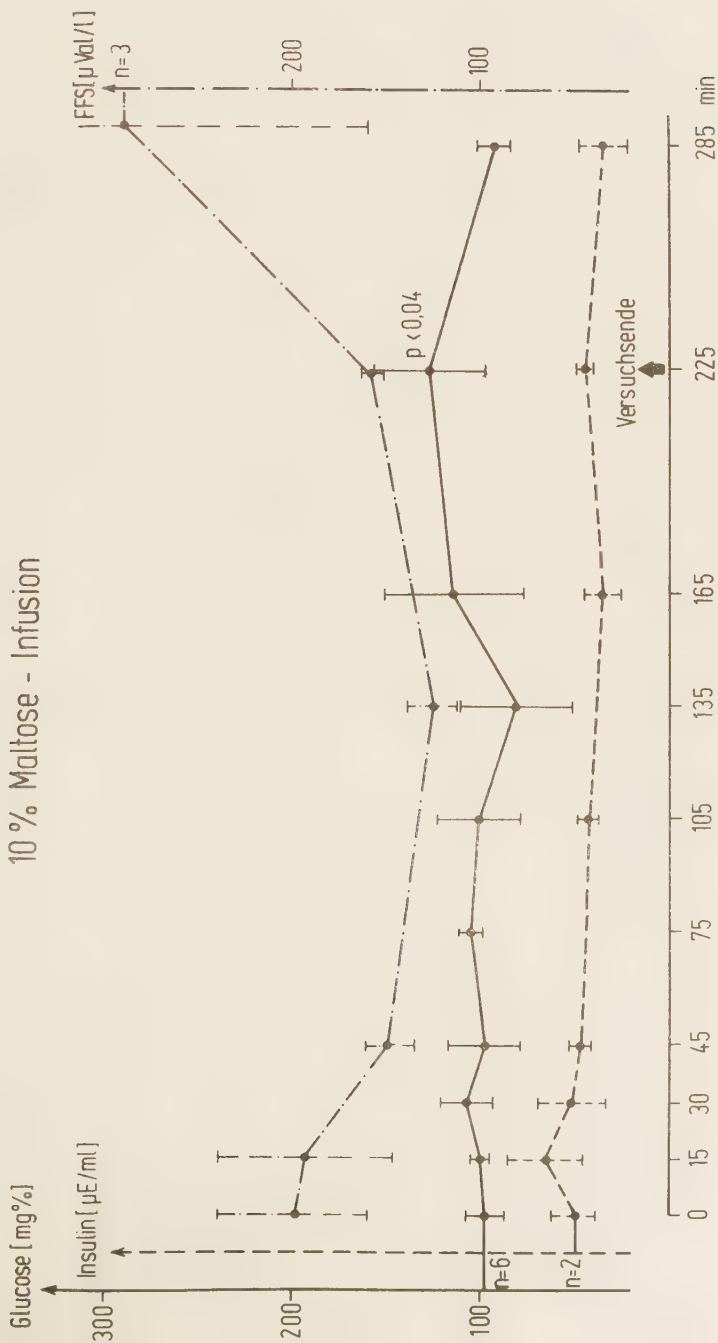
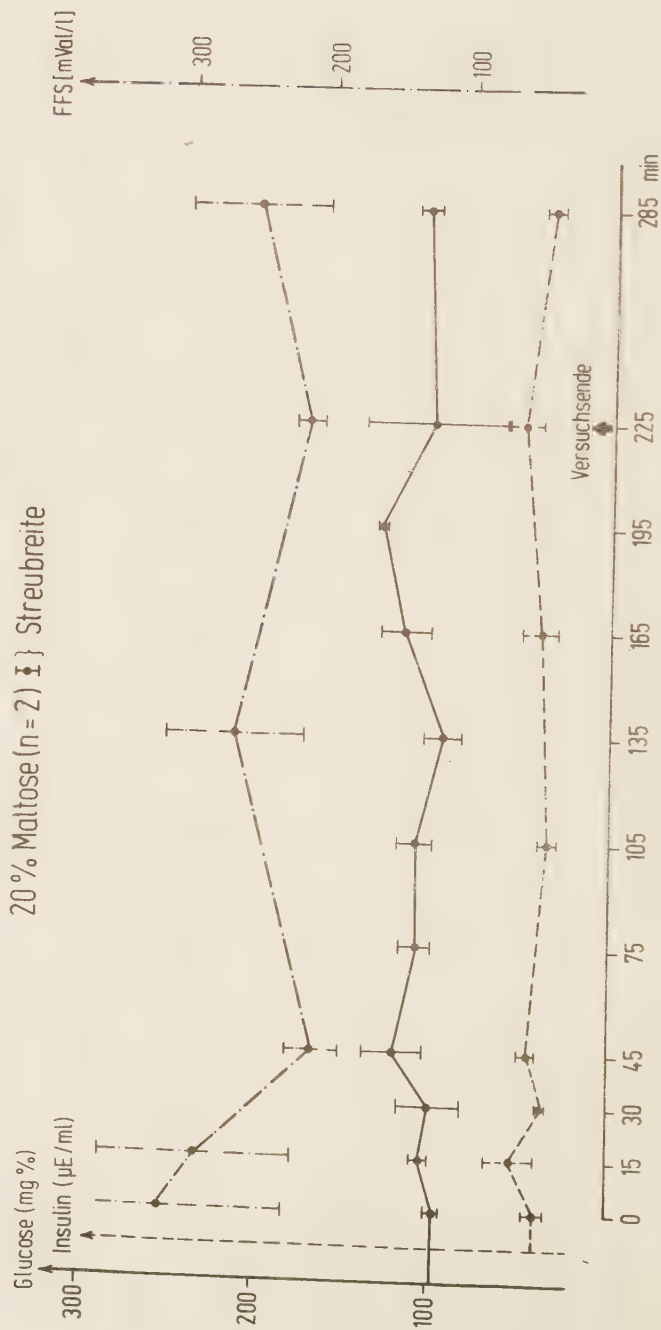


Abb. 4 Verhalten von Blutglucose, Plasmainulin und freien Fettsäuren während duodenaler Zufuhr von 20%iger Maltose (0,5 g/kg/h)



Glucose, 10%iger und 20%iger Maltose bei einer Zufuhrate von 0,5 g/kg/h

Blutglucose

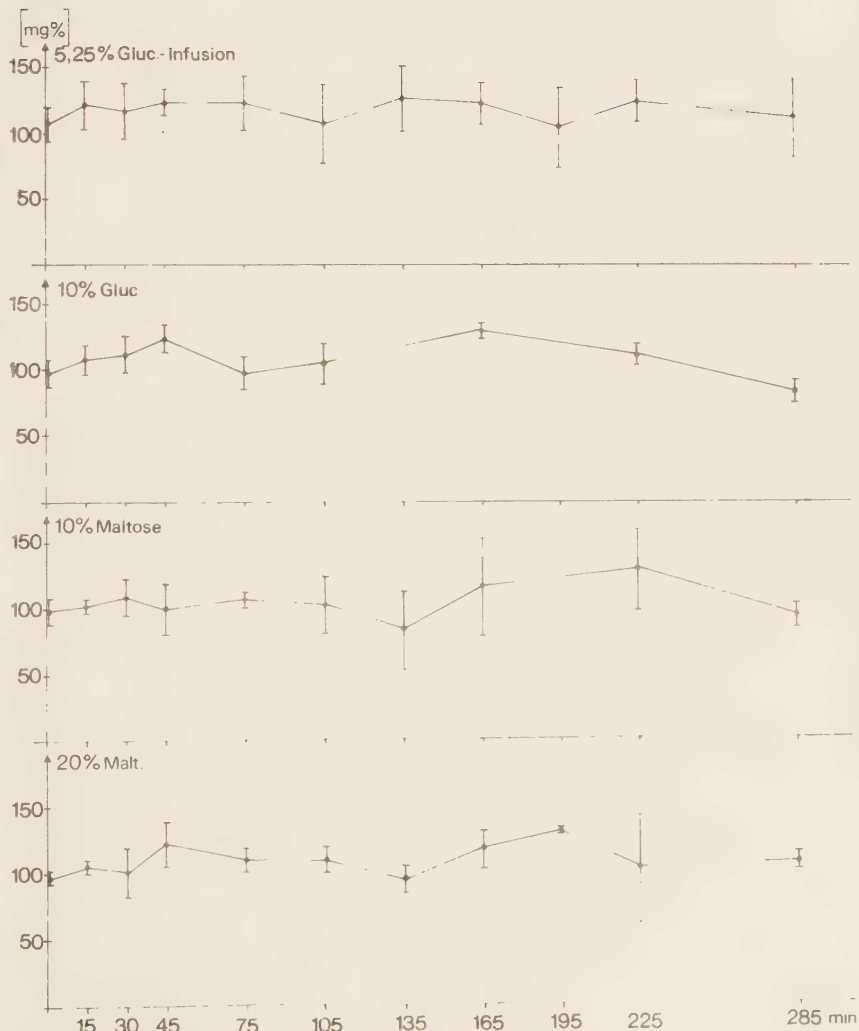


Abb. 6 Verhalten von Plasmainulin während duodenaler Zufuhr von 5,25%iger und 10%iger Glucose, 10%iger und 20%iger Maltose bei einer Zufuhr rate von 0,5 g/kg/h

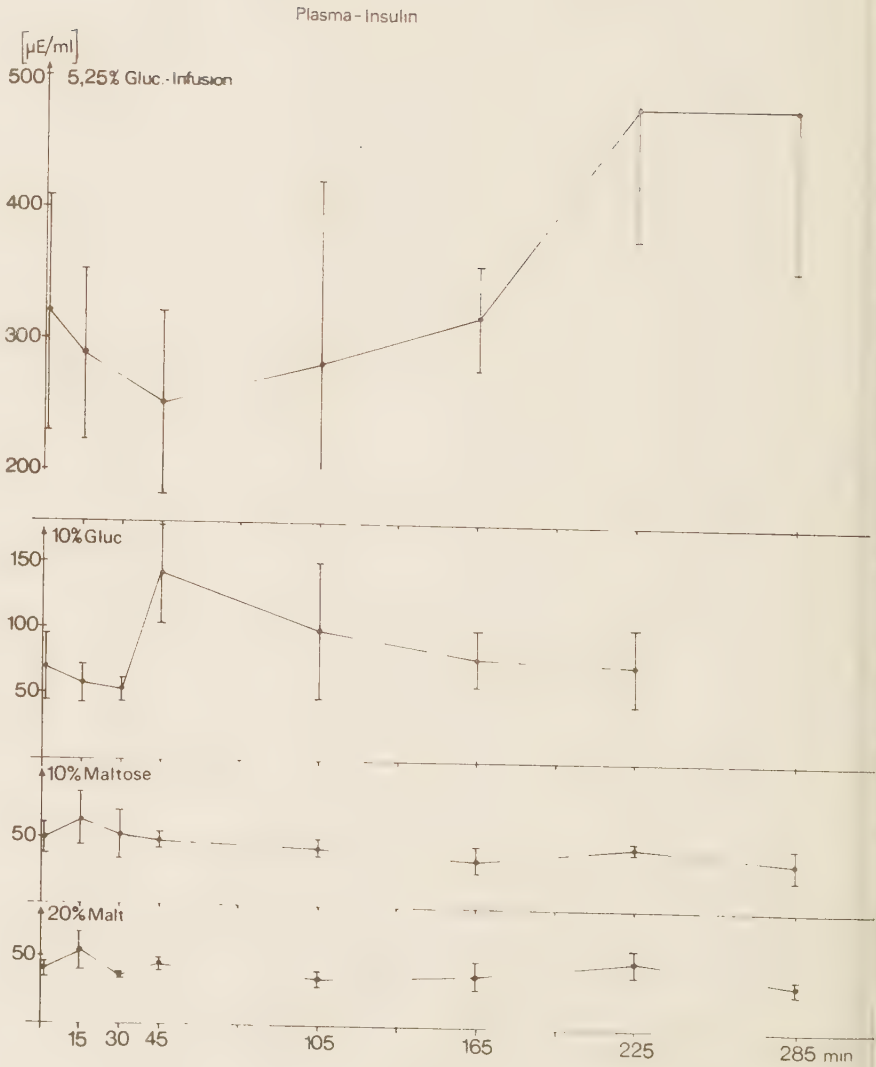


Abb. 7 Verhalten der freien Fettsäuren während duodenaler Zufuhr von 5,25%iger und 10%iger Glucose, 10%iger und 20%iger Maltose bei einer Zufuhr rate von 0,5 g/kg/h.

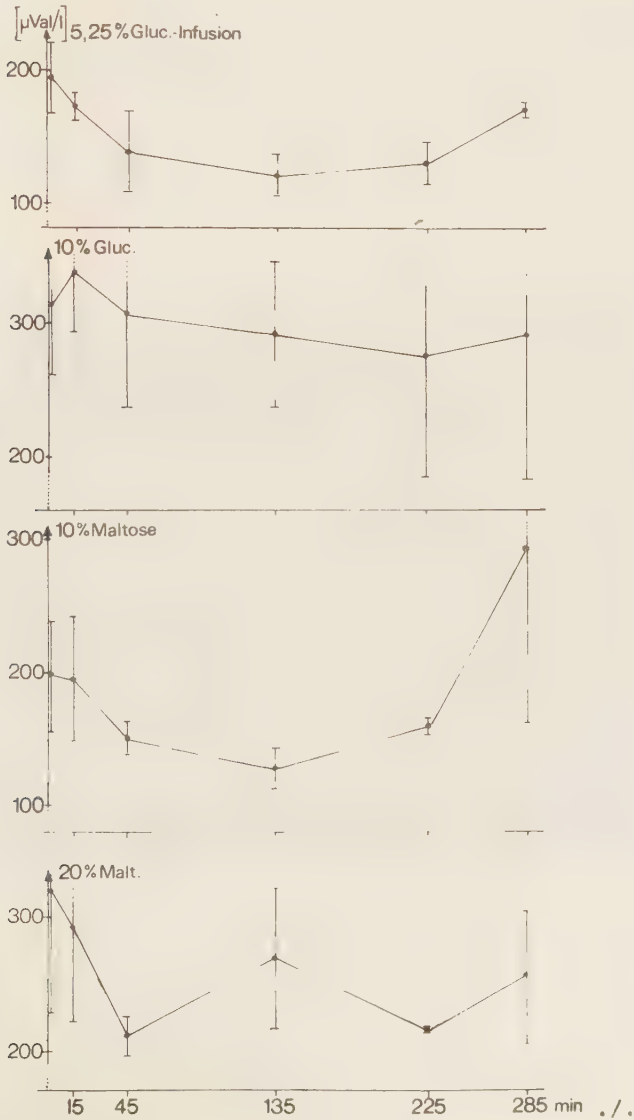


Abb. 8 Verhalten von Plasma-Kalium während duodенaler Zufuhr von 5,25%iger und 10%iger Glucose, 10%iger und 20%iger Maltose bei einer Zufuhr rate von 0,5 g/kg/h.

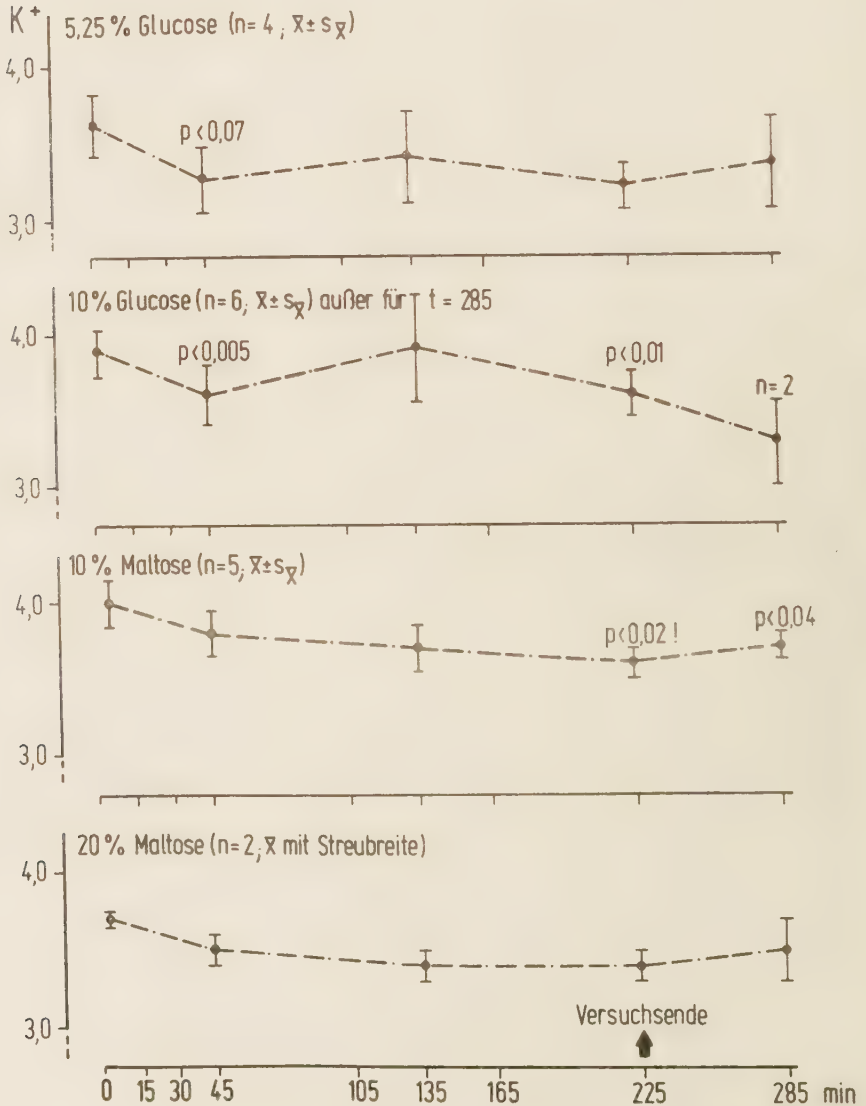


Abb. 9 Röntgenübersichtsaufnahme des Magens mit
implantiertem Magen- und Duodenalkatheter



LITERATUR

1. ARNOLD, Y., R. BELLENS, Y. CONRAD, M. FRANKSON, and P. MAINGUET:
Influence of the intestinal absorption of glucose on the major components of the glycoregulation in anesthetized dogs. *Metabolism* 14, 166 (1965)
2. BERKOWITZ, D.:
Glucose tolerance, free fatty acids, and serum insulin responses in patients with cirrhosis.
New Series, 10 (1969)
3. BORGSTRÖM, C., A. DAHLQVIST, and L. JOSEFSSON:
Quantitativ determination of enzymes in different parts of the villi and the crypts of rat small intestine.
J. Histochem. Cytochem. 15, 713 (1967)
4. BERSON, S. A., and R. S. YALOW:
Isotopic tracers in the study of diabetes.
Adv. Biol. Med. Phys. 6, 349 (1958)
5. BERSON, S. A., and R. S. YALOW:
Quantitative aspects of the reaction between insulin and insulin-binding antibody.
J. Clin. Invest. 38, 1996 (1959)
6. BEYREISS, K., und F. MÜLLER:
Die quantitative Bestimmung der Resorption von Mono-sacchariden im Gesamtorganismus.
Biochem. und klin. Aspekte der Zuckerabsorption.
Schattauer Verlag, Stuttgart-New York 1970

7. BIGELOW-SHERMAN, J. D.:
The response of serum glucose, FFA and IRI to oral glucose.
Acta diabetolog. Lat. 7, 68 (1970)
8. BRECH, W. J., und E. S. GORDON:
Die physiologische Rolle des Fettgewebes.
Kl. Wschr., 18, 905 (1967)
9. BUCKLE, R. M., and J. C. BECK:
Influence of glucose on fatty acid mobilising activities of epinephrine, ACTH, and growth hormone in vitro.
Metabolism Clin. Exptl. 11, 235 (1962)
10. BUTTERFIELD, W. J. H., HANLEY, T., and M. J. WHICHELOW:
Peripheral metabolism of glucose and free fatty acids during oral glucose tolerance test.
Metabolism 8, 851-856 (1965)
11. CARSTEN, M. E. und H. N. EISEN:
The spezific interaction of some dinitrobenzenes with rabbit antibody to dinitrophenyl-bovine gamma globulin.
J. Amer. Chem. Soc. 77, 1273 (1955)
12. CASTRO, A., J. P. SCOTT, D.P. GRETTIE, D. MACFARLANE, R. E. BAILEY:
Plasma insulin and glucose responses of healthy subjects to varying glucose loads during three hour oral glucose tolerance tests.
Diabetes 19, 842 (1970)
13. CLODI, P. H.:
Beeinflussung der intestinalen Absorption von Monosacchariden.
Biochem. und klin. Aspekte der Zuckerabsorption.
Schattauer Verlag, Stuttgart-New York (1970)

14. CRANE, R. K.:
Intestinal absorption of sugars.
Physiol. Rev. 40, 789 (1960)
15. CRANE, R. K.:
 Na^+ dependent transport in the intestine and other
animal tissues.
Fed. Proc. 24, 1000 (1965)
16. CRANE, R. K.:
A perspective of digestive-absorptive function.
Amer. J. Clin. Nutr. 22, 242 (1969)
17. CRANE, R. K.:
Organisation der digestiv-absorptiven Funktion an der
Membran des Bürstensaums.
Biochem. und klin. Aspekte der Zuckerabsorption.
Schattauer Verlag, Stuttgart-New York (1970)
18. CSORBA, T. R., J. MATSUDI, and N. KALANT:
Effects of insulin and diabetes on flux rates of
plasma glucose and free fatty acids.
J. Clin. Invest. 35, 150 (1966)
19. DAHLQVIST, A., and B. BORGSTRÖM:
Digestion and absorption of disaccharides in man.
Biochem. J. 81, 411 (1961)
20. DAHME, E.:
Das Schwein, ein Versuchstier für die experimentelle
Arterioskleroseforschung.
Z. ges. exp. Med. 145, 305 (1968)
21. DEMLING, L. und R. OTTENJANN:
Das Dumping-Syndrom und seine Behandlung.
Z. Gastroenterologie 1, 141 - 145 (1963)

22. DEUTSCH, E., und G. GEYER:
Laboratoriumsdiagnostik.
A. Steinkopf Verlag, Berlin (1969)
23. DOLE, V. P.:
A relation between non-esterified fatty acids in
plasma and the metabolism of glucose.
J. Clin. Invest. 35, 150 (1956)
24. DONALD, R. A., MURPHY, S.:
The plasma corticotropin response to insulin hypo-
glycaemia, lysine-vasopressin and metyrapone in pigs.
J. Endocr. 41, 509 (1968)
25. EISEN, H. N., and F. KARUSH:
Significance of valence in antibody interactions.
J. Allergy 20, 393 (1949)
26. FISCHER, U. und H. HOMMEL:
Insulinmobilisierung beim Hund durch Scheinfütterung
mit Glucose.
Experimentia 27, 397 (1971)
27. FÖRSTER, H. und H. MEHNERT:
Experimentelle Untersuchungen zur aktiven Resorption
von Zuckern am lebenden Tier. I. Mitteilung. Zur Frage
einer Substratsättigungskurve für die Resorption von
Glucose und Galactose.
Klin. Wschr. 43, 834 (1965)
28. FÖRSTER, H. und H. MEHNERT:
Orale und intraduodenale Glucose- sowie Fructosebelastung
mit verschiedener Dosierung.
Verh. ges. inn. Med. 73, 778 (1967)

29. FÖRSTER, H. und H. MEHNERT:
Resorptions- und Sekretionsprüfungen bei Perfusion
des Rattendarms mit hypo- und hypertonen Glucose-
lösungen.
Klin. Wschr. 41, 1167 (1963)
30. FÖRSTER, H., W. KAISER, und H. MEHNERT:
Experimentelle Untersuchungen zur aktiven Resorption
von Zuckern am lebenden Tier. III. Mitteilung. Aus-
scheidung von Glucose in das Darmlumen der Ratten bei
hohen Blutglucosespiegeln.
Klin. Wschr. 43, 844 (1965)
31. FÖRSTER, H., H. MEHNERT, K. STUHLFAUTH, B. MEHNERT,
H. TAMMEN und P. BAILER:
Vergleichende Untersuchungen von Glucose, Galactose
und Lactose am Menschen und an der Ratte. III. Mitteilung.
Lactose-Resorption, Schlußfolgerung.
Klin. Wschr. 41, 549 (1963)
32. GEIGY, Documenta:
Wissenschaftliche Tabellen.
Basel, 7. Auflage (1969)
33. GORDON jr., R. S., and A. CHERKES:
Unesterified fatty acids in human blood plasma.
J. clin. Invest. 35, 206 (1956)
34. GRIES, F. A., M. BERGER und K. OBERDISSE:
Untersuchungen zum antilipolytischen Effekt des
Insulins am menschlichen Fettgewebe in vitro.
Diabetologia 4, 262-267 (1968)
35. HALES, C. N., and P. J. RANDLE:
Immunassay of insulin by isotope dilution.
Biochem. J. 84, 79 (1962)

36. HALES, C. N., and P. J. RANDLE:
Immunassay of insulin with insulin-antibody
precipitate.
Biochem. J. 88, 137 (1963)
37. J. R. HENDERSON:
Serum-Insulin or Plasma-Insulin?
The Lancet, Sept. 12, 545 (1970)
38. HO, S. J., R. J. HO, and H. C. MENG:
Comparison of heparin released and epinephrine
sensitive lipases in rat adipose tissue.
Amer. J. Physiol. 212, 284 (1967)
39. HOWELL, S. L., K. W. TAYLOR:
Potassium ions and secretion of insulin by islets
of Langerhans incubated in vitro.
Biochem. J. 108, 17 (1968)
40. HUGHES-JONES, N. C.:
Nature of the reactions between antigen and antibody.
Brit. Med. Bull. 19, 171 (1963)
41. JAHNKE, K., und F.A. GRIES:
Endokrine Regulation des Fettstoffwechsels.
Medizin und Ernährung, 6. Jahrgang, 77
42. JUNGAS, R. L.:
Effect of insulin of fatty acid synthesis from
pyruvate, lactate or endogenous sources in adipose
tissue: evidence for the hormonal regulation of
pyruvate dehydrogenase.
Endocrinology 86, 1368 (1970)

43. KAISER, M. H., and R. COHEN:
Correlation of jejunal transfer of water and
electrolytes with blood volume in postgastrectomy patients:
response to hypertonic glucose meal.
Ann. Surg. 164, 821-829 (1966)
44. KALICH, J., K. KRUMBACHER, B. RUF:
Über die Erfahrungen bei Zucht und Haltung sowie
einige physiologische Daten des Hanford-Miniaturschweines.
Z. ges. exp. Med. 145, 312 (1968)
45. KREYSZIG, E.:
Statistische Methoden.
Vandenhoeck & Ruprecht, Göttingen, 3. Auflage (1968)
46. KUCHLBAUER, K.:
Über das Verhalten von Glucose, Insulin, nicht veresterten
Fettsäuren, Triglyceriden und Kalium während langdauernder,
konstanter parenteraler Glucosezufuhr bei stoffwechsel-
gesunden Menschen. Inaug.-Diss., München (1971)
47. LIND, T., H. A. van C. de GROOT, GAIL BROWN, G.A. CHEYNE:
Observations on blood glucose and insulin determinations.
Brit. Med. J. 3, 320-323 (1972)
48. LYDTIN, H., M. PIEPER, T. KUSUS, K. SCHNELLE und
N. ZÖLLNER:
Die Implantation von Verweilkatheter in die Vena portae,
die Vena cava, den rechten Vorhof und in den Magen des
Miniaturschweines.
Z. ges. exp. Med. 149, 279-282 (1969)
49. MARSHALL, M., U. SPRANDEL, G. SCHMIDT, N. ZÖLLNER:
Verhalten von Blutglucose und Insulin unter protrahierten,
oralen Glucosegaben.
Ver. Dtsch. Ges. inn. Med. 77, 630-634 (1971)

50. MARSHALL, M., LYDTIN, H., KRAWIETZ, W., SCHUCKERT, G.,
LOHMÖLLER, R., ZÖLLNER, N.:
Erfahrungen mit einer neuen Anästhesie am Miniatur-
schwein.
Zentralbl. Vet. Med. A, 19, 214 (1972)
51. MARSHALL, M., LYDTIN, H., KRAWIETZ, W., HAGEN, R.,
SCHUCKERT, G., HESS, H., ZÖLLNER, N.:
Das Miniaturschwein als Versuchstier in der experimen-
tellen Medizin.
Res. exp. Med. 157, 300-316 (1972)
52. Mc INTYRE, N., C. D. HOLDSWORTH, and D. S. TURNER:
New interpretation of oral glucose tolerance.
Lancet 1964 II, 20 (1964)
53. MEHNERT, H., H. FÜRSTER, K. STUHLFAUTH, B. MEHNERT,
K. GESER, und M. LANGER:
Vergleichende Untersuchungen zur Resorption von Glucose,
Galactose und Lactose am Menschen und an der Ratte. II.
Mitteilung. Glucose und Galactoseresorption.
Klin. Wschr. 41, 544 (1963)
54. MEHNERT, H., K. STUHLFAUTH, B. MEHNERT, R. LAUSCH,
W. SEITZ:
Vergleichende Untersuchungen von Glucose, Fructose und
Sorbit beim Menschen.
Klin. Wschr. 37, 1138 (1959)
55. MORTIMORE, G. E.:
Effect of insulin on potassium transfer in isolated rat
liver.
Amer. J. Physiol. 200, 1315 (1961)

56. MORTIMORE, G. E., and F. TIETZE:
Studies on the fate of insulin-J¹³¹ in the perfused rat
liver.
Metabolism 8, 479 (1959)
57. PERLEY, M.M., and D. M. KIPNIS:
Plasma insulin response to glucose and tolbutamide in
normal weight and obese diabetic and non diabetic
subjects.
Diabetes 15, 867 (1966)
58. PFEIFFER, E. F.:
Handbuch des Diabetes mellitus, Bd. I, Pathophysiologie
und Klinik.
Lehmann Verlag, München (1968)
59. PFEIFFER, E. F., und S. RAPTIS:
Intestinale Hormone und Insulinsekretion.
Klin. Wschr. 46, 337 (1968)
60. PRADER, A., G. SEMENZA, und S. AURICCHIO:
Intestinale Absorption und Malabsorption der Disaccharide.
Schweiz. Med. Wschr. 36, 1272 (1963)
61. RANDLE, P. Jr., C. N. HALES, P. B. GARLAND, E. A.
NEWSHOLME:
The glucose fatty acid cycle.
Lancet 1963 I, 785
62. ROBINSON, D. S.:
The effect of changes in nutritional state on the
lipolytic activity of rat adipose tissue.
J. Lipid Res. 1, 332 (1960)

63. ROMMEL, K., F. MELANI, H. BURKHARDT, und K. GRIMMEL:
Einfluß der Galactose auf die Insulinsekretion des
Menschen.
Diabetologica 5, 309 (1969)
64. ROMSOS, D. R., LEVEILLE, G. A., ALLEE, G. L.:
Alloxan diabetes in the pig (*sus domesticus*). Response
to glucose, tolbutamide and insulin administration.
Comp. Biochem. Physiol. Vol. 40 a, 557-568 (1971)
65. RUDERMAN, N. B., V. L. LAURIS, and G. HERRERA:
Insulin preservation of glucokinase activity in isolated
perfused rat liver.
Amer. J. Physiol. 212, 1169 (1967)
66. SAILER, S., F. SANDHOFER, K. BOLZANO, und H. BRAUNSTEINER:
Über den Einfluß der Glucose auf den Umsatz der freien
Fettsäuren des Plasmas, die Einbaurate der freien Fett-
säuren in Plasmatriglyceride und die Wirkung von Noradrenalin
auf diese Stoffwechselgrößen beim Menschen.
Klin. Wschr. 45, 918 (1967)
67. SAILER, S., F. SANDHOFER, K. BOLZANO, und H. BRAUNSTEINER:
Triglyceridspiegel und Insulinkonzentration im Plasma nach
oraler Glucosegabe bei Patienten mit primärer kohlenhydrat-
induzierter Hypertriglyceridämie.
Schweiz. Med. Wschr. 98, 1512 (1968)
68. SANWALD, R., WAGENER, H.:
Enzyme des Kohlenhydrat-, Fett- und Eiweißstoffwechsels
in Gefäßen des Miniaturschweines.
Z. ges. exp. Med. 145, 353 (1968)

69. SCRIBA, P. C., SCHWARZ, K., und HOFMANN, G.G.:
Vergleich klinischer Methoden zur Erfassung des
latenten Diabetes mellitus.
Deutsche Med. Wschr. 91. Jhrg., Nr. 16, 753 (1966)
70. SELTZER, H.S.:
Quantitative effects of glucose, sulfonylureas,
salicylate and indole-3-acetic acid on the secretion
of insulin activity into pancreatic venous blood.
J. Clin. Invest. 41, 289 (1962)
71. SIEGENTHALER, W.:
Klinische Pathophysiologie.
Thieme Verlag, Stuttgart (1970)
72. SÖLING, H. D., R. KOSCHEL, W. DRÄGERT, P. KNEER,
und W. CREUZFELDT:
Die Wirkung von Insulin auf den Stoffwechsel der
isolierten perfundierten Leber normaler und alloxan-
diabetischer Ratten. I. Der Stoffwechsel isolierter
perfundierter Lebern von normalen und alloxandiabetischen
Ratten unter verschiedenen experimentellen Bedingungen.
Diabetologia 2, 20 (1966)
73. SOMMER, R.:
Importance of 3-hour level in oral glucose tolerance
test.
Wien. Z. inn. Med. 52, 47 (1971)
74. SPRANDEL, U.:
Verhalten von Blutglucose, Seruminsulin und weiteren
Stoffwechselfparametern im Serum und im Urin während
langdauernder oraler Glucose- und Maltosezufuhr bei
stoffwechselgesunden Menschen.
Inaug. Diss., München (1972)

75. SCHMIDT, F. H.:
Enzymatische Methoden zur Bestimmung von Blut- und Harnzucker unter Berücksichtigung von Vergleichsuntersuchungen mit klassischen Methoden.
Internist 4, 554 (1963)
76. TROUT, D. L., E. H. ESTES jr., and S. J. FRIEDBERG:
Titration of free fatty acids of plasma: A study of current methods and a new modification.
J. Lipid. Res. 1, 199 (1960)
77. VARRO, V.:
Monosaccharidabsorption und Dünndarmdurchblutung.
Biochem. und Klin. der Zuckerabsorption.
Schattauer Verlag, Stuttgart-New York 1970
78. VAUGHAM, M., J. E. BERGER, und D. STEINBERG:
Hormone sensitive lipase and monoglyceride lipase activities in adipose tissue.
J. Biol. Chem. 239, 401 (1964)
79. WILBRANDT, W., T. ROSENBERG:
The concept of carrier transport and its correlations in pharmacologie.
Pharmacol. Rev. 13, 109 (1961)
80. YOUNG, J. M.:
The metabolism of circulating maltose in man.
J. clin. Invest. 50, 986 (1971)
81. ZÖLLNER, N., D. EBERHAGEN:
Untersuchungen und Bestimmungen der Lipide im Blut.
Springer, Berlin (1965)

82. ZÖLLNER, N. und P. U. HEUCKENKAMP:

Vergleichende Untersuchungen über Plasmaspiegel,
Ausscheidung und Verwertung von Glucose während mehr-
stündiger intravenöser Zufuhr bei Stoffwechselgesunden
und Patienten mit asymptomatischem Diabetes.

Z. Ges. exp. Med. 153, 112 (1970)

83. ZÖLLNER, N., TACCONI, M.:

Über die Konzentration einiger Lipide in Serum und
Organen des Miniaturschweines und ihre Abhängigkeit vom
Alter des Tieres.

Z. Ges. exp. Med. 145, 326 (1968)

LEBENS LAUF

Am 5. Mai 1945 wurde ich als Sohn des prakt. Arztes Dr. med. Georg Pietsch und seiner Ehefrau Klara, geb. Unterberger, in Altenthann/Kreis Regensburg geboren. Von 1951 - 1954 besuchte ich in Painten/Kreis Parsberg die Volksschule, nach jeweils einem Jahr im Internat Fürstenstein und Kloster Scheyern bis 1965 das humanistische Albertus-Magnus-Gymnasium in Regensburg. Im Juli 1965 legte ich dort das Abitur ab. 1966 - 1967 leistete ich meinen Wehrdienst ab und begann dann im Sommersemester 1967 das tiermedizinische Studium an der Universität München, um nach dem Vorphysikum zur Humanmedizin überzuwechseln. Im April 1971 verheiratete ich mich mit Frl. Ute Croneiß. Von April bis Juli 1973 legte ich das medizinische Staatsexamen an der Universität München ab.

